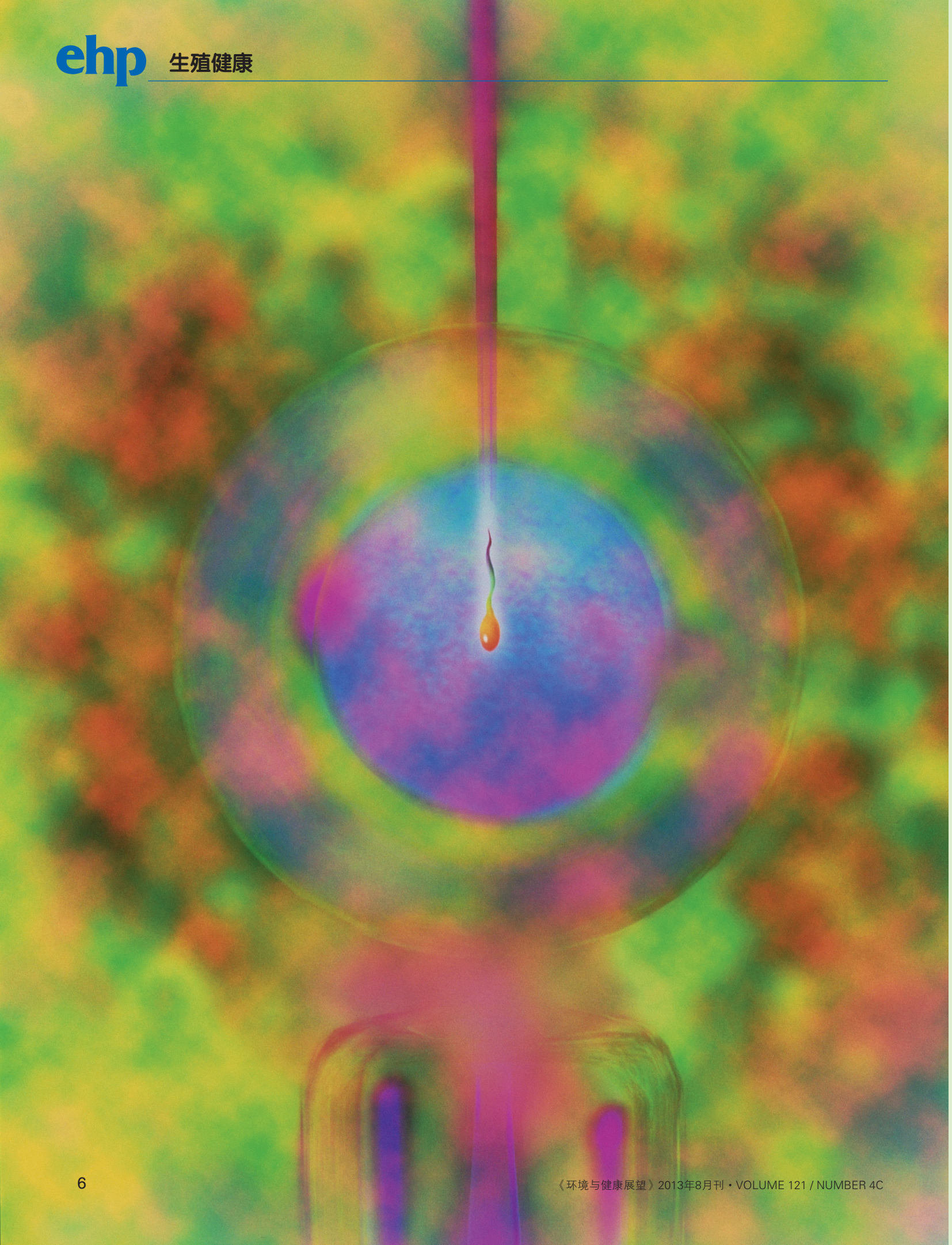


改变原始生育环境

辅助生育技术对健康的影响

当Darine El-Chaar 5年前在渥太华大学的妇产科开始做住院医生时，她对辅助生育技术（assisted reproductive technologies, ART）——帮助夫妇人工受孕程序的统称——的潜在健康影响产生了兴趣。辅助生育技术程序包括通过手术从女性卵巢取出卵子、在实验室中将其与精子结合、然后再植入子宫内。接受辅助生育技术治疗的女性会服用“助孕药”，如克罗米芬和促性腺激素，通过药物刺激产生多枚卵子，而不是通常一个月经周期只产生一个卵子。

El-Chaar想了解辅助生育技术程序以及不育本身是否会对受孕胎儿产生的健康影响。许多研究人员与她一样，努力想解答一个根本性问题：服用助孕药以及在实验室环境下操纵精子和卵子，从本质上说改变其原始生育环境的做法是否对儿童健康产生不良影响?

虽然有些研究表明这样的风险确实存在，但是还没有足够的大规模研究以确定其长期潜在健康影响是否严重到应该停止对不育夫妇进行治疗的程度。但同时也有研究结果表明，通过改进治疗手段有可能改善辅助生育婴儿的健康状况。

艺术家对卵胞浆内单精子注射技术的描绘——单个精子注入一个卵子。

© Mehau Kulyk/kPhotp Researchers, Inc.

什么是辅助生育技术?

Robert G. Edwards和Patrick Steptoe率先研发了体外受精（*in vitro* fertilization, IVF）程序，1978年第一个“试管婴儿”诞生了，辅助生育技术很快就在医学界占据了一席之地。1990年美国通过辅助生育技术诞生的婴儿只有5194个，而2009年则超过了6万个。截至2011年，全世界通过体外受精技术受孕出生的婴儿总数估计达到了500万。辅助生育技术现在已经成为一个价值数十亿美元的产业，患者平均每个治疗周期支付1.24万美元。Simon Fishel是英国辅助生育中心（Centres for Assisted Reproduction, CARE）生育组的教授兼总经理，当年曾经与Edwards及Steptoe合作，成功诞生了第一例体外受精婴儿。Fishel说，“我们当时就意识到这项技术有相当的潜力，只是没想到经过这些年发展会达到如此之高的程度。直到今天，这项技术仍然让我惊叹不已！”

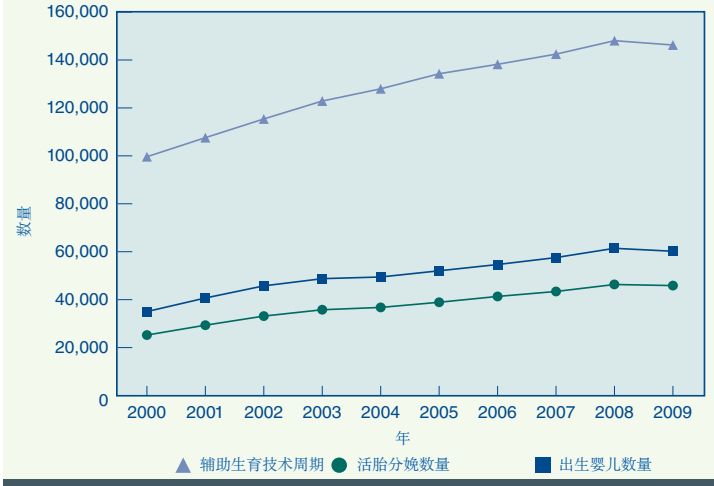
由Edwards和Steptoe始创的体外受精技术自从1978年以来已经发生了很大的变化，但依然是最流行的辅助生育技术，占辅助生育手术的99%。该技术可以用于治疗多种因素引起的不育，从输卵管阻塞到子宫内膜异位症以及男性因素的不育。

卵子通过门诊手术取出后，置于培养皿中与精子结合，所形成的胚胎被植入女性子宫内以期顺利着床。为了增加有效怀孕的机率，通常会植入一个以上的胚胎，所以该手术可能产生多胞胎。

卵胞浆内单精子注射（intracytoplasmic sperm injection, ICSI）技术于1991年在比利时初次使用，是针对精子质量（如活力低下或精子数量极少）问题而研发的一种体外受精技术。现今美国约60%的辅助生育周期使用的是这种技术，其操作规程是将单个精子通过微型针头直接注入卵子。多个卵子受精后，将一个或多个胚胎放入子宫内，其数量取决于女性的年龄和卵子的质量。

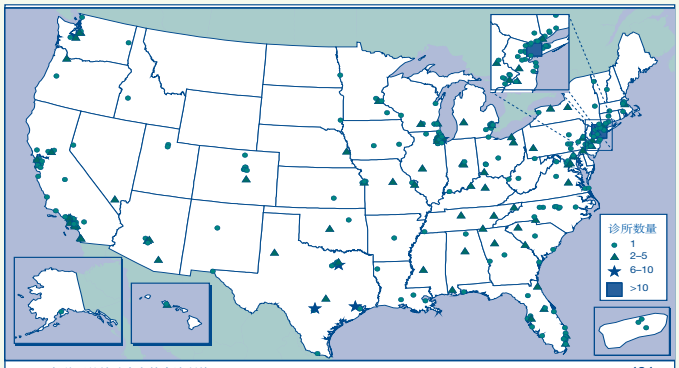
由于体外受精技术的有效性和低成本优势，使得其他技术，例如配子输卵管内移植（gamete intrafallopian transfer, GIFT）以及合子输卵管内移植（zygote intrafallopian transfer, ZIFT）不再受青睐。配子输卵管内移植技术无需进行胚胎培养，只是将卵子和精子的混合物放置到输卵管内，受精过程发生在子宫内。合子输卵管内移植与配子输卵管内移植不同的是，卵子在实验室内受精后再放置到输卵管内。乔治·华盛顿大学医学院教学诊疗中心体外受精医疗部主任David Frankfurter表示，这两种技术都可以用于宫颈口堵塞的患者，而且配子输卵管内移植技术还可以解决宗教人士反对在子宫外创造生命的问题。但是和体外受精技术不同的是，配子输卵管内移植与合子输卵管内移植都需要施行腹腔镜手术，可能会引发更多的并发症。

辅助生育技术可以使用新鲜或冷冻胚胎。El-Chaar指出新鲜胚胎通常在培养5天后转入子宫，而冷冻胚胎可以储存1~3年。通常情况下，新鲜胚胎用于不育夫妇的第一个辅助生育治疗周期，而其余胚胎则冷冻备用。有些夫妇可能会冷冻其胚胎以应对一些特殊情况，例如其中一人需要进行抗癌治疗，可能影响生育能力。



辅助生育技术出生的婴儿数自2000年以来稳步上升，2009年美国出生的辅助生育技术受孕的婴儿数超过6万。（因为多胞胎仅按一次分娩计算，所以活胎分娩数少于出生婴儿数）

资料来源：CDC/ASRM/SART. 2009 Assisted Reproductive Technology Success Rates: National Summary and Fertility Clinic Reports. Atlanta, GA:Centers for Disease Control and Prevention (2011). Available: http://www.cdc.gov/ART/ART2009 [accessed 15 Sep 2012].



2009年美国的辅助生育技术诊所数	484
2009年提交数据的辅助生育技术诊所数	441
2009年报告的辅助生育技术治疗周期数	146,244*
2009年开始的辅助生育技术治疗周期得到的活胎分娩数	45,870
2009年进行的辅助生育技术治疗周期得到的出生婴儿数	60,190

* 注：此数字不包括评估一种新治疗程序的12个治疗周期

健康问题

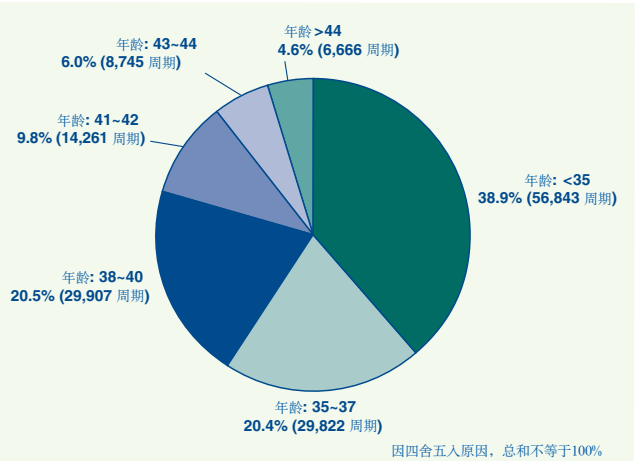
辅助生育技术的主要健康问题之一是：这些治疗程序是否导致出生缺陷。2012年5月的一项研究对近30.9万个澳大利亚儿童——其中6163人通过辅助生育技术受孕——的出生缺陷率进行了调查，发现通过卵胞浆内单精子注射技术受孕婴儿的出生缺陷发生率为9.9%，通过不含精子注入卵子的体外受精技术受孕的婴儿为7.0%、自然受孕的婴儿则为5.8%。总体而言，在对多个可以影响出生结局的因素进行校正后，研究人员发现相对于自然受孕出生的婴儿（出生缺陷发生率为6%），通过任何形式辅助生育技术受孕的婴儿（出生缺陷发生率为8%）发生出生缺陷的风险增加了26%。

澳大利亚的这项研究结果证实了2005年一篇文献综述的发现，该综述所评估数三分之二的研究结果显示：与自然受孕的婴儿相比，通过辅助生育技术受孕的婴儿的出生缺陷风险增加了25%甚至更高。所有25项研究的汇总结果显示，出生缺陷的相对风险增加了大约30%，而其中认为适合荟萃分析的7项研究的汇总结果则显示相对风险增加了40%。但是该综述的第一作者，西澳大利亚州珀斯市（Perth, Western Australia）的特拉松儿童健康研究院（Telethon Institute for Child Health Research）的研究员Michèle Hansen强调“绝大多数通过辅助生育技术受孕的儿童出生时都很健康，没有任何出生缺陷”。

也有一些研究着眼于使用新鲜或冷冻胚胎对不良结局的影响是否有所不同。研究人员2011年报告指出，2004到2006年间美国通过体外受精技术受孕的近5.7万名婴儿中，与冷冻胚胎移植相比，新鲜胚胎移植受孕的单胞胎中低出生体重儿的风险增加了35%；他们还发现新鲜胚胎移植更可能出生多胞胎。一份2012年的报告中也阐述了类似结果，而且还发现使用的胚胎培养基品牌似乎也影响到新鲜及冷冻胚胎的发育进展。

Hansen指出有证据表明使用助孕药可以改变子宫内膜容受性（胚胎易于在子宫壁着床的时期）。她说这可以部分解释为什么报告说，冷冻胚胎移植（不使用这类药物）出生儿的健康结局好于新鲜胚胎移植（使用这类药物）出生儿。然而她也指出这些结局数据主要来自传统慢速冷冻法处理的胚胎，而非新的玻璃化冷冻法。

El-Chaar说过去医生们往往在第1次治疗时一次性植入多个胚胎，以提高受孕的成功率。这对许多患者来说非常重要，因为其中大部分人要承担全部治疗费用。但是这样往往导致多胞胎，其健康状况一般比单胞胎差，这种现象在自然受孕和辅助生育技术出生儿中都可以观察到。



寻求辅助生育技术治疗的女性年龄大多超过35岁，高龄本身也增加了母婴健康风险。

资料来源：CDC/ASRM/SART. 2009 Assisted Reproductive Technology Success Rates: National Summary and Fertility Clinic Reports. Atlanta, GA:Centers for Disease Control and Prevention (2011). Available: http://www.cdc.gov/ART/ART2009 [accessed 15 Sep 2012].

众所周知，通过辅助生育技术受孕婴儿的不良结局风险较高，例如低出生体重、早产以及围产期死亡。少数研究显示辅助生育技术后发生大脑性麻痹的风险增加，尤其是多胞胎，但也出现在消失双胎（即，双胎妊娠的胎儿之一宫内死亡，其组织被幸存胎儿、母体或胎盘吸收）中幸存的单胞胎中。消失双胞胎的幸存单胞胎也更可能出现多胞胎的典型问题，包括低出生体重。“由于不育治疗（体外受精或其他治疗）导致的双胎妊娠消失的结局比单胎妊娠结局似乎更糟，致使有些人认为双胎妊娠消失可能构成体外受精单胞胎数据的混杂因素，”Frankfurter说道。“这可以解释体外受精单胞胎中出现的部分不良结局。”

Hansen认为“向使用单胚胎移植转变”可以显著降低辅助生育技术受孕婴儿大脑性麻痹的发生率。提交2012年欧洲人类生殖与胚胎学会（European Society of Human Reproduction and Embryology）年会的未发表研究的结果表明，这一转变已使澳大利亚辅助生育技术受孕婴儿的健康状况得到改善。

另一个研究领域涉及某些儿童癌症。2012年一份关于1091名患有白血病或淋巴瘤的希腊及瑞典儿童的报告表明，体外受精使儿童罹患白血病的风险稍有升高。结果显示，通过体外受精技术受孕的儿童患白血病的机率，希腊为3%、瑞典为2.7%，而对照组则分别为1.8%和1.6%。不过该研究未发现体外受精与淋巴瘤之间有关联。一项对764名患有急性

白血病的法国儿童的研究表明，如果母亲曾经使用过助孕药，儿童被诊断罹患癌症的机率增加一倍以上，但是未发现体外受精与儿童癌症有相关性。作者认为这可能是由于抗雌激素药物是女性不育病因的主要一线治疗方法，而体外受精则涉及其他类型的药物治疗。该研究的第一作者Jérémie Rudant指出，需要更多的研究来更好量化特定类型的助孕药与不育症本身对儿童白血病影响之间的关系。

表观遗传学效应

人们关心的其他问题有：那些需要直接注入卵子的精子在某些方面存在缺陷的可能性是否更大，导致以后出现不良健康影响。Fishel认为，卵胞浆内单精子注射技术（ICSI）可使有严重缺陷的精子与卵子结合受孕，从而使后代出现问题。“如果有严重影响精子状态的相关基因问题、表观遗传因素、自闭症相关因素、生育基因缺陷等问题存在，即便在无法体内受精的情况下，它们也会遗传给后代”Fishel说道。

已经有多项研究探讨了辅助生育技术与表观遗传标记间的联系。研究表明辅助生育技术与特定基因的甲基化有关，而这些基因与一种名为“贝克威思-威德曼综合征”（Beckwith-Wiedemann syndrome）的印迹障碍有关，这是一种伴有童年期癌症风险增加的过度生长性疾病。天普大学（Temple University）费尔斯癌症与分子生物学研究所（Fels Institute for Cancer Research and Molecular Biology）教授Carmen Sapienza及其同事在2009年的一项研究中发现，某基因子集的甲基化差异，取决于该儿童是在体外还是体内受孕。好几个差异表达的基因与肥胖症及2型糖尿病密切相关。

作为美国国立卫生研究院赞助的临床试验的一部分，Sapienza及其同事Christos Coutifaris（生殖内分泌与不育部主任兼宾夕法尼亚大学妇产科教授）正在研究培养基的氧浓度如何影响甲基化。这项名为“PhOx IVF”（生理氧张力对体外受精临床结局的影响，The Effects of Physiologic Oxygen Tension on Clinical *in Vitro* Fertilization Outcome）的研究，测试在生理氧含量为5%（相当于子宫内环境）的条件下培养的胚胎结局是否优于那些生理氧含量为20%（典型的实验室环境）时培养的胚胎。研究人员还将评估氧张力是否会影响与生长相关的基因。Coutifaris认为，如果5%氧含量培养的胚胎结局更好的结果得以确认，那么将其纳入治疗标准可降低辅助生育技术的相关风险。

其他研究未发现辅助生育技术导致印迹障碍增加。2012年的一项对波士顿布莱根妇女医院（Brigham and Women’s Hospital）的表观遗传出生队列研究的147名对象进行了测试，研究甲基化水平和基因表达的相关性。尽管研究人员辅助生育技术受孕的婴儿与自发受孕的婴儿间在印记控制区未发现转录水平的显著差异，但是却发现了甲基化水平的差异。

该研究还观察了服用助孕药，但之后未进行辅助生育技术治疗妇女的受孕婴儿，没有发现印记控制区的甲基化受到干扰。该研究第一作者，哈佛大学公共卫生学院以及布莱根妇女医院的博士后研究员Rebecca C. Rancourt认为，由于影响发育的印迹障碍非常罕见，因此有必要进行非常大规模的研究以更好地了解不育治疗不良结局的真正发生率，其中包括尚未广泛研究的领域——独特的促排卵法。

神经发育结局

研究人员也在探究辅助生育技术和自闭症谱系障碍（autism spectrum disorders, ASDs）间的潜在联系。最近发表的一项研究并没有发现辅助生育技术与单胞胎自闭症间有相关性，但是在多胞胎则发现有统计学意义相关性。该研究人群包括370名诊断为自闭症的儿童（其中包括21名多胞胎）和1901名对照组儿童（其中包括54名多胞胎）。该研究的作者之一，“凯泽·恒久”自闭症研究项目（Kaiser Permanente’s Autism Research Program）主任Lisa Croen认为，由于多胞胎样本量较小，以及研究人员缺乏特定类型不育治疗的相关数据，该研究有局限性。

2012年7月哈佛大学公共卫生学院的研究人员发文称，服用助孕药的35岁及以上年龄的妇女，与未经不育治疗的同龄组妇女相比，分娩患轻度自闭症儿童的机率要高一倍。而不育史本身与分娩自闭症儿童风险增加间则没有相关性。该研究人群包括参加“护士健康研究II”的女性，在1021名35岁及以上年龄组的妇女中，164名妇女育有诊断为自闭症的儿童。

2011年的一项研究也显示，女童自闭症风险的轻度增加可能与助孕药（作为人工授精的一部分）相关。但是这项研究和2012年哈佛大学研究所发现的相关性略有不同，“所以我们确实需要更多的研究来确定这到底是怎么回事，”哈佛研究的第一作者，现为加州大学神经发育障碍医学研究所（Medical Investigation of Neurodevelopmental Disorders, MIND）博士后研究员的Kristen Lyall说道。她认为导致自闭症的因素很多，不同患者有不同的致病因素，这一事实使理解助孕药的直接影响变得复杂。她补充道，“这一

切都需要我们对不育治疗的其他潜在风险与这些治疗方法确实帮助很多夫妇实现健康受孕的事实间进行权衡。”

尤妮斯·肯尼迪·施莱佛国立儿童健康与人类发育研究所（Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, NICHD）的研究人员正在引领美国第一个关于辅助生育技术对神经发育影响的大规模人群研究。纽约州有一个详尽的登记系统，要求出生证标明该儿童是否通过不育疗法受孕。该州还严密追踪人工受孕的方法。“纽约上州婴幼儿发育筛检计划”（The Upstate New York Infant Development Screening Program）的研究人员对大约1300名接受不育治疗的母亲和3700名自然受孕的母亲所分娩的6100名婴幼儿（包括大约1100对双胞胎）进行跟踪研究。研究人员对儿童从出生到3岁不同阶段的认知与神经发育结局进行筛查，包括筛查18月龄和24月龄的自闭症。

“不育治疗出生的儿童往往出生较早、出生体重较低，所以我们想了解他们的发育延迟是否由于他们出生环境的结果或者完全因不育治疗而引起，”该研究的项目官员兼国立儿童健康与人类发育研究所流行病学统计学与预防研究室副主任Mary Hediger说道。研究人员正在完成最后一轮筛查，预计一年半后得到结果。Hediger指出，包括她本人在内的美国和欧洲的多项研究正在探讨不育治疗的远期影响。她预计这些研究会在未来五年内产生结果，这将有助于解答该领域的许多悬而未决问题。

辅助生育技术婴儿的远期健康

Sapienza认为，尽管通过辅助生育技术出生的婴儿通常外表完全正常，但是低出生体重可导致许多不良结局的风险可能有一定程度上升。他举例说，如果婴儿的生长发育受限，意味着体内参与糖代谢的基因可能受到影响，从而导致高血压、肥胖、糖尿病等潜在问题。他指出这些潜在影响有很多在成年前可能不会表现出来，因此有些研究人员正在探讨诸如这些人50岁后会怎样，以及辅助生育技术出生儿成年后是否更容易患糖尿病等这类问题。

Coutifaris认为总体而言，辅助生育技术结局的不良健康影响仍然非常小。“虽然有些基本程序使部分儿童易于出现某些特定健康问题，但是绝大多数表现正常，”他说道。不过他仍然认为医务人员应该对患者说明这些风险，以便他们作出知情选择。Coutifaris认为知情同意书上应清楚列出所有潜在风险。辅助生殖技术协会为医生提供知情同意书样本以及确保患者知情同意的各种建议。

耶鲁大学生育中心主任Pasquale Patrizio认为，为了给美国的研究提供更好的基线人口数据，还有很多工作要做。他认为理想情况是建立一个健康注册总系统，登记不育病史和不育治疗史，以便比较治疗与未治疗不育妇女的癌症发病率。他预计向电子医疗记录系统的过渡可以使人们更方便、更有效地合并及收集数据，以便今后评估辅助生育技术受孕出生的成年人。Fishel说这类研究需要区分的是这些成年人是来自单个还是多个胚胎植入，而不论他们是否来自多胎妊娠。

Frankfurter认为电子数据的记录方式应该既方便医生又方便研究人员使用，电子数据是通过一个庞大信息系统汇集而得到，类似于欧洲各国的做法。他说目前在美国“没有一个有效的方法来辨别谁接受过什么不育治疗，以及为什么治疗”，他希望通过来自体外受精和非体外受精群体的更确定数据，“我们将得出更好的结论”。

在谈到报告结果时Hansen指出，在一个技术更新如此快速，而健康结局数据的报告经常严重滞后的领域，评估其安全性是很难的。她举例说，2012年的澳大利亚出生缺陷研究调查了从1986年到2002年间通过辅助生育技术出生的人群，而最近10年的数据却未包括在内，由于这段时间实验室操作规程以及患者组成的改变，实际出生缺陷发生率可能会有所不同。“我无意贬低该项研究的重要性，”她说，“我只是想说这个领域的研究人员在不停地玩着‘追赶游戏’，当我们刚开始能够报告较老技术的健康结局时，新技术又出现了。”

Frankfurter说，尽管他并不相信业已证实辅助生育技术有严重的相关风险，但我们要明白这一点，不育是一种疾病，而很少有疾病会不产生相应后果。“辅助生育技术是治疗疾病的措施，对于任何被治疗的疾病来说，治疗性干预既有积极作用，又有潜在负作用，”他说道。“体外受精技术当然也不例外。”

Julie Halpert，居住在密歇根州，自由撰稿人。在过去20年里，她为很多国家级出版物撰写科学、健康以及环境方面的文章，包括《纽约时报》、《新闻周刊》、《耶鲁大学气候变化与媒体论坛》（*The Yale Forum on Climate Change & the Media*）、《科学美国人》（*Scientific American*）以及《技术评论》（*Technology Review*）。她同时在密歇根大学执教环境新闻学。

译自*EHP* 120(10):A390–A395 (2012)
翻译：周 江；审校：李卫华

***本文参考文献请浏览英文原文**

原文链接

http://ehp.niehs.nih.gov/120-a390